



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Lipid emulsion, but not propofol, induces skeletal muscle damage and lipid peroxidation (プロポフォールの溶媒である脂肪製剤は、骨格筋障害と脂質過酸化反応を誘導する)
Author(s) 著者	茶木, 友浩
Degree number 学位記番号	甲第 3074 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2020-03-31
Original Article 原著論文	Journal of Anesthesia 誌 In press
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Publisher Version

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲第 3074 号	氏 名	茶木 友浩
<p>論文題名</p> <p>Lipid emulsion, but not propofol, induces skeletal muscle damage and lipid peroxidation (Journal of Anesthesia 誌 in press)</p> <p>研究目的</p> <p>プロポフォール注入症候群は鎮静薬であるプロポフォールの高容量長時間持続投与によって引き起こされる致死的な症候群であり，集中治療領域で大きな問題となっている．その臨床徴候は高度徐脈，脂肪肝または肝腫大，代謝性アシドーシス，脂質異常症，骨格筋障害と多岐にわたる．死亡率は 51%と報告されており，治療法の確立が望まれているが，治療法どころか未だその詳細な機序すら明らかにされていないのが現状である．プロポフォールによる電子伝達系または脂肪酸酸化阻害によるミトコンドリア機能障害がプロポフォール注入症候群の機序の一つとして考えられているが，我々はプロポフォールの溶媒として使用される脂肪製剤に着目した．脂肪製剤は，酸化ストレスの一つである脂質過酸化反応を介して様々な臓器障害をもたらすことが知られている一方，プロポフォール自体には抗酸化作用があることが知られている．</p> <p>本研究では，プロポフォール注入症候群の代表的な病態である骨格筋障害に焦点をあて，脂肪製剤が脂質過酸化反応を介して骨格筋障害を呈するという仮説を立て，検証することを目的とした．</p> <p>研究方法</p> <p>脂肪製剤による脂質過酸化反応を介した骨格筋への影響を評価するため，ウィスター雄性ラット（7-8 週）を以下の 4 群に分けた．NI 群（無介入），Cath 群（静脈カテーテル留置のみ施行），Prop 群（1%プロポフォール「マルイシ」10 mg/kg/時 72 時間持続静注），Lipid 群（10%リポファンデイン 100 mg/kg/時 72 時間持続静注）とした．プロポフォール注入症候群発生のリスクは，プロポフォール 4 mg/kg/時以上の投与速度，48 時間以上の投与時間で生じるとされているため，先行論文を参考にラットに対して鎮静作</p>			

用を示さず、さらに循環動態への影響が極軽度とされるプロポフォール 10 mg/kg/時 72 時間の曝露条件を Prop 群として設定した。また、Prop 群において投与される脂肪製剤と同組成および同容量の脂肪製剤として 10%リポファンディン 100 mg/kg/時 72 時間の曝露条件を Lipid 群として設定した。

介入開始から 72 時間後、血清およびヒラメ筋をサンプルとして摘出した。血清を用いて、血清クレアチンキナーゼおよび血清ミオグロビン値を測定し骨格筋障害の程度について評価した。さらに、ヒラメ筋を用いて、脂質過酸化反応マーカーである 4-hydroxynonenal と malondialdehyde の発現量をそれぞれ免疫組織染色と Western blot 法を用いて定量評価し、脂質過酸化反応の程度について検討した。さらに実験 1 では、脂質過酸化反応の重要な中間生成物と考えられているスーパーオキシダの産生量に関しても蛍光染色法を用いて定量評価を行った。

研究成績及び考察

Lipid 群のみで血清クレアチンキナーゼおよび血清ミオグロビン値の有意な上昇を認めた。さらに、脂質過酸化反応のマーカーである 4-hydroxynonenal と malondialdehyde に関しても、Lipid 群のみで有意な発現量の上昇を認め、同様にスーパーオキシダの産生量も Lipid 群のみで有意な上昇を示した。以上の結果から、脂肪製剤は脂質過酸化反応を介して骨格筋障害を引き起こし、プロポフォール自体は骨格筋障害を軽減する作用があると考えられた。

結論

プロポフォールの溶媒として使用される脂肪製剤は、脂質過酸化反応を介して骨格筋障害を引き起こし、プロポフォール自体は抗酸化作用により骨格筋障害を軽減する。

論文審査の要旨及び担当者

(令和2年3月31日授与)

報告番号	甲第 3074 号	氏 名	茶木 友浩
論文審査 担 当 者	主査 山蔭 道明 教授	副査 升田 好樹 教授	
	副査 成松 英智 教授	委員 堀尾 嘉幸 教授	

論文題名	Lipid emulsion, but not propofol, induces skeletal muscle damage and lipid peroxidation (プロポフォールの溶媒である脂肪製剤は、骨格筋障害と脂質過酸化反応を誘導する)
結果の要旨 本研究は、静脈麻酔薬であるプロポフォールの溶媒として使用される脂肪製剤が、酸化ストレスの一種である脂質過酸化反応を介して骨格筋障害を引き起こし、プロポフォール自体は逆にその抗酸化作用によって骨格筋障害を軽減することを明らかにした。プロポフォールの長期大量投与によってプロポフォール注入症候群という致死的な症候群が生じることが集中治療領域では問題となっている。これまでの研究ではプロポフォール自体のみが主な研究対象とされ、プロポフォールによって引き起こされるミトコンドリア機能障害がプロポフォール注入症候群の機序として考えられてきた。しかし、本研究により溶媒である脂肪製剤がプロポフォール注入症候群の代表的な臨床徴候である横紋筋融解の発症に関与する可能性が示唆され、プロポフォール注入症候群の病態への新たなアプローチを提唱する価値のある知見であると考えられる。 本研究は、博士（医学）の学位授与に値すると審査委員全員に認められた。	